

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Infektiologie > Parvovirus-B19-Infektion

Alexander Humberg

Parvovirus-B19-Infektion

Alexander Humberg

Steckbrief

Parvovirus B19 ist ein unbehülltes Virus, das nur den Menschen infizieren kann. Die Übertragung des Virus erfolgt durch Atemwegssekrete, Blutprodukte und intrauterin. Am häufigsten erfolgt eine Infektion im Kindesalter und führt in 50% der Fälle zur typischen viralen Exanthemerkrankung, dem Erythema infectiosum mit klassischerweise erythematösem Ausschlag an den Wangen und perioraler Aussparung und Blässe. Bei chronisch-hämolytisch vorerkrankten Personen kann es zudem zu aplastischen Krisen kommen. Bei immunkompromittierten Patienten kommt es im Rahmen einer B19-Infektion zu einer Erythrozyten-Aplasie mit chronischer oder rezidivierender Anämie und Retikulozytopenie. Eine Erstinfektion in der Schwangerschaft kann zum Hydrops fetalis führen [1], [2].

Synonyme

- Ringelröteln
- Erythema infectiosum
- aplastische Anämie
- papulopurpurisches Gloves-and-Socks-Syndrom

Keywords

- Erythema infectiosum
- aplastische Anämie
- Hydrops fetalis
- Ringelröteln
- papulopurpurisches Gloves-and-Socks-Syndrom, PPGSS

Definition

Die Familie der Parvoviren umfasst eine Gruppe kleiner (parvus = klein), unbehüllter Viren mit einzelsträngiger DNA (ssDNA). Zwei humanpathogene Parvoviren wurden identifiziert: das humane Parvovirus B19 (B19V) und das humane Bocavirus 1 (HBoV1). B19V ist hochinfektiös und Verursacher einer Vielzahl von Erkrankungen, u.a. der sogenannten fünften Erkrankung, aplastischen Krisen oder dem Hydrops fetalis.

Epidemiologie

Häufigkeit

- weltweites Auftreten, Prävalenz abhängig von den verwendeten Assays und der untersuchten Population

- Auftreten und Übertragung ganzjährig, allerdings häufiger im Spätwinter bis Frühsommer
- ca. alle drei bis vier Jahre Mini-Ausbrüche von Parvovirus-B19-Epidemien
- Übertragungsrate von der Mutter auf den Fötus wird auf 25–50% geschätzt, mit einer Inzidenz für einen fetalen Verlust von 1,7–12,5%
- Erythema infectiosum ist einer der sechs häufigsten viralen Hautausschläge bei Kindern.

Altersgipfel

- Erythema infectiosum v.a. im Kindes- und Schulalter, insbesondere zwischen 5 und 15 Jahren prävalent
- Prävalenz B19V-spezifischer Antikörper in den Industrieländern bei Kindern <5 Jahren 2–10%, bei Erwachsenen >20 Jahren 40–60% und bei Menschen über 70 Jahren ≥85%

Geschlechtsverteilung

- nicht bekannt

Prädisponierende Faktoren

- junges Alter (Seronegativität)
- Immundefizit

Ätiologie und Pathogenese

Übertragung

- hauptsächlich über die Atemwege
- Parvovirus B19 ist ein hochstabiles Virus, weshalb infektiöse Viren trotz Standard-Wärmebehandlungen von Blutprodukten persistieren und in Produkten wie Albumin, Immunglobulin und gepoolten Faktor-VIII- und Faktor-IX-Konzentraten übertragen werden können.
- intrauterin

Virämischer Verlauf, adaptive Immunantwort und hämatologische Effekte

- Parvovirus bindet an Wirtszellrezeptoren im Respirationstrakt.
- In der Zelle wird das Genom in den Wirtskern transloziert, im Anschluss DNA-Replikation, RNA-Transkription.
- Nach Lyse der Zellen erfolgt Freisetzung von Virionen.
- Virämie normalerweise innerhalb von 5–10d, Patient bleibt etwa 5d nach Auftreten der Virämie ansteckend
- Mit dem Auftreten von IgM-Antikörpern in der zweiten Woche beginnt der Virustiter im peripheren Blut zu sinken, eine Woche nach dem Auftreten des IgM-Antikörpers erscheint der IgG-Antikörper und fällt mit dem Auftreten von Hautausschlag und Arthralgie zusammen.
- Der IgM-Antikörper wird anfänglich 8–12d nach der Infektion produziert, beseitigt die Virämie und hält 3–6 Monate an.
- Virämie führt zu einer Infektion von erythroiden Vorläuferzellen, vorwiegend im Knochenmark und in der fetalen Leber.
- Erythroid-Vorläuferzellen produzieren infektiöse Viren und werden zerstört, was zu einem Abfall der zirkulierenden Retikulozyten führt, der 2–5d anhält, gefolgt von einem Abfall des Hämatokrits.
- Eine vorübergehende Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen kann ebenfalls auftreten.
- Parvovirus-B19-DNA kann im Knochenmark gesunder Probanden nachgewiesen werden und in geringen Konzentrationen im peripheren Blut über Monate und Jahre nach der Primärinfektion persistieren.

Klassifikation und Risikostratifizierung

- Parvovirus B19 ist in der frühen akuten Phase der Infektion vor Hautausschlag oder Arthralgie hoch infektiös und das Risiko einer Ansteckung am höchsten.
- Gesunde Patienten tragen ein geringes Risiko für Komplikationen.
- gefährdete Personen:
    - immunkompromittierte Patienten
    - Schwangere ohne Antikörperschutz
    - Patienten mit hämatologischer Vorerkrankung (V.a. chronisch hämolytische Anämien)
- Eine persistierende Parvovirus-B19-Infektion kann bei Immundefekten auftreten.
- Zahlreiche Fälle von Aplasien aufgrund von Parvovirus-B19 wurden bei Organtransplantationen, insbesondere Nierentransplantationen, berichtet und treten Wochen bis Jahre nach der Transplantation auf.

Symptomatik

Immunkompetente Patienten

- bei bis zu 50% der Infektionen asymptomatisch

Hautsymptome

- Erythema infectiosum (auch Ringelröteln, Abb. 53.1)
    - häufig bei Kindern zwischen 5 und 15 Jahren
    - unspezifische Prodromi mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein und Myalgien
    - gefolgt von einem typischen fleckigen oder makulopapulösen Ausschlag nach 1 bis 1½ Wochen, der an den Wangen beginnt und dann über Rumpf und Extremitäten wandert, das zentrale Gesicht wird ausgespart (Erythema infectiosum)
    - Der typische Ausschlag nimmt oft über einen Zeitraum von Tagen zu und ab.
    - Mit Erscheinen des Exanthems ist der Patient nicht mehr ansteckend.
    - Das Exanthem kann zwischen 1 und 3 Wochen dauern.
- Andere Hautausschläge können in generalisierter oder lokalisierter Verteilung auftreten:
    - petechiale Hautausschläge
    - Henoch-Schönlein-Purpura
    - Handschuh-Socken-Syndrom
        - akral betontes Exanthem aus juckenden, 2–4mm großen, isolierten oder auch konfluierten roten Flecken
        - scharfe Abgrenzung an den Handgelenken und Knöcheln
        - Erosionen und Petechien können im Mund an Gaumen, Rachen und Zunge auftreten.
        - symmetrische Ödeme und Erytheme der Handflächen und Fußsohlen, die sich auf die Rückenflächen ausdehnen können
        - Im Gegensatz zum Erythema infectiosum sind die Patienten mit Hautausschlag ansteckend.
    - Gianotti-Crosti-Syndrom
    - Abschuppung
    - Erythema multiforme
    - Erythema nodosum
- Im Adoleszentenalter ist der typische Ausschlag viel seltener zu beobachten.

  - Hier überwiegen Arthralgien, insbesondere bei Frauen.
  - Symmetrische schmerzhafte, geschwollene Gelenke, insbesondere Handgelenke, Knie und Hände, können Wochen bis Monate andauern und mit Borreliose oder rheumatoider Arthritis verwechselt werden.
  - chronisches Fatigue-Syndrom
  - Myokarditis, Glomerulopathien oder Vaskulitiden des zentralen Nervensystems nach Parvovirus-B19-Infektion ebenfalls möglich

Hämatologische Symptome

- Bei unauffälliger Erythropoese und normaler Lebensdauer der Erythrozyten ist der Abfall des Hämatokrits gering und klinisch nicht signifikant.
- Eine Knochenmarkbeteiligung kann sich auch als Neutropenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie und Hämophagozytose manifestieren.

Während der Schwangerschaft

- Mütterliche Virämie kann zu einer transplazentaren Übertragung des Virus führen und zu Spontanaborten führen.
- Eine fetale Infektion führt zu einer Unterbrechung der Erythropoese und einer fetalen Anämie mit ggf. Entwicklung eines Hydrops fetalis, Herzinsuffizienz und fetalem Tod.
- Die Übertragung ist vor der 20. Schwangerschaftswoche am höchsten.
- Ein Hydrops ist definiert als die abnormale Ansammlung von Flüssigkeit in zwei oder mehr fetalen Kompartimenten, einschließlich Aszites, Pleuraerguss, Perikarderguss und Hautödem. Die meisten fetalen Verluste treten im zweiten Trimester auf.
- Eine Leitlinie zur Behandlung von Frauen, die während der Schwangerschaft dem Parvovirus B19 ausgesetzt waren, findet sich in [3].

Immungeschwächte Patienten

- typischerweise ohne Manifestationen von Hautausschlag und Gelenksymptomen
- Bei immungeschwächten Patienten kann es zu einer chronischen Parvovirus-B19-Infektion kommen, die zu Neutropenie, Thrombozytopenie oder vollständiger Knochenmarksuppression führen kann.
- B19V-Persistenz tritt bei verschiedenen Immundefekten auf: angeboren, sekundär nach Chemotherapie oder Immunsuppression, insbesondere nach Transplantation; Patienten mit HIV.
- Kinder sind aufgrund einer fehlenden vorherigen Immunität gegen B19V besonders anfällig.
- Neurologische Komplikationen sind bei immungeschwächten häufiger, können aber auch bei immunkompetenten Kindern und Erwachsenen auftreten (v.a. Enzephalitis, Meningitis, Krampfanfälle, Schlaganfall, Amyotrophie, Guillain-Barré-Syndrom, transversale Myelitis).

Hämatologisch vorerkrankte Patienten

- Bei anämischen Personen, insbesondere solchen mit einer chronischen Hämolyse, z.B. Sichelzellanämie, Pyruvatkinasemangel, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel oder hereditäre Sphärozytose, führt eine Parvovirus-B19-Infektion zu einem dramatischen Abfall des Hämatokrits und einer akuten „transienten aplastischen Krise“.
- Die Patienten zeigen v.a. im frühen Verlauf der Infektion eine schwere Anämie; oft, bevor IgM-Antikörper nachweisbar sind.



Abb. 53.1 Ringelröteln.

„Slapped cheek"-Erythem der Wangen.

(Quelle: Höger P, Daniels R. Ringelröteln. In: Höger P, Hrsg. Kinderdermatologie. 4., aktualisierte und erweiterte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2021.)

(Quelle: Höger P, Daniels R. Ringelröteln. In: Höger P, Hrsg. Kinderdermatologie. 4., aktualisierte und erweiterte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2021.)

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Diagnose einer Parvovirus-B19-Infektion ist bei selbstlimitierenden Krankheitsverlauf und der leichten Symptome in der Regel nicht notwendig.
- Bevorzugte diagnostische Methode ist die Untersuchung der Serum-Anti-B19-IgM- und -IgG-Antikörper.
- PCR-Tests aus dem Serum oder Gewebe können ebenfalls verwendet werden und können bei immungeschwächten Patienten aufgrund einer mangelhaften Antikörperproduktion erforderlich sein.
- Knochenmarkbefunde können den ersten Hinweis auf eine nicht erkannte B19-Infektion geben.
- Der Antigennachweis wird selten verwendet.
- Kulturelle Verfahren werden nicht in der Routinediagnostik verwendet.

Anamnese

- Typisch sind unspezifische Prodromi mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein und Myalgien.
- Es sollte nach Verabreichung von Blutprodukten (auch Albumin, IVIG, Gerinnungsfaktoren) gefragt werden.
- Immundefekte?
- hämatologische Erkrankungen?
- höheres Risiko für Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel?

Körperliche Untersuchung

- Hautbefunde: Erythema infectiosum? Handschuh-Socken-Syndrom? Gianotti-Crosti-Syndrom? Abschuppung? Erythema multiforme? Erythema nodosum?
- Zeichen einer Hämolyse und einer Anämie?
- Arthritiszeichen?

Labor

- Bei immungeschwächten Patienten richtet sich die Therapie und Therapiekontrolle nach Hämatokrit und Retikulozytenzahl.
- Ein Nachweis hoher Titer von B19-DNA durch PCR bestätigt die ätiologische Rolle bei der Anämie.
- Eine niedrige oder negative B19-Viruslast und das Fehlen von Auffälligkeiten im Knochenmark sollten die Diagnose einer B19-induzierten Erkrankung in Frage stellen.

Mikrobiologie

Kulturen

- Die Isolierung von B19 erfordert spezialisierte Kulturen (Knochenmark-Erythroid-Vorläuferzellen oder fötale Leber) und ist wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Serologie

- IgM-Antikörper können normalerweise innerhalb von 7–10d nach Virusexposition gefunden werden.
- Positivität deutet auf eine Infektion innerhalb der letzten zwei bis vier Monate hin.
- Der IgG-Antikörper ist nach einer Woche positiv.
- Der Nachweis von IgM und ein 4-facher Anstieg oder eine Serokonversion von IgG in gepaarten Serumproben sind die zuverlässigsten Marker für eine akute B19V-Infektion.
  - IgG persistiert lebenslang und ist somit ein Marker für eine vergangene Infektion.
  - Darüber hinaus können eine geringe Epitoptyp-Spezifität (ETS), niedrige IgG-Avidität und das Vorhandensein von IgG3-, IgA- oder IgE- sowie NS1-Antikörpern für eine definitive Diagnose hilfreich sein.
- Tests auf IgG-Antikörper können pränatal für Frauen zur Ermittlung des Immunitätsstatus gegen Parvovirus B19 nützlich sein.
- Falsch negative Ergebnisse bei immungeschwächten Patienten und hochvirämischen Proben durch Bildung von Antikörper-Virus-Komplexen wurden beschrieben.
- IgG kann durch passive Übertragung von Antikörpern aus Blutprodukten oder einer IVIG-Therapie erfolgen.

Molekularbiologie

- Insbesondere bei immungeschwächten Patienten hilft die PCR-Diagnostik, da eine niedrige Viruslast so besser detektiert werden kann.
- B19-DNA kann nach IVIG-Therapie monate- bis jahrelang in geringeren Konzentrationen im Serum durch PCR nachgewiesen werden.
- Daher sollte eine positive PCR allein nicht zu einer Therapie führen und die Elimination von B19-DNA aus dem Blut sollte kein Behandlungsziel sein. Vielmehr sollten signifikante Anstiege der Viruslast in Verbindung mit einer Abnahme der Retikulozytose die Therapieentscheidung stützen.
- PCR-Diagnostik zielt auf 3 verschiedene Genotypen ab, je nach Assay werden nicht alle Genotypen erfasst, zudem kann aufgrund der kurzen PCR-Sondenlängen die Fähigkeit zum Nachweis von Virusvarianten reduziert sein, wenn nicht mehrere Primer und Sonden zur Detektion genutzt werden (Multiplex-Genotyp-spezifischer Assay).
- Daher wurde ein internationaler Standard der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für B19-Nukleinsäureamplifikationstechniken etabliert.

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Knochenmarkdiagnostik

- Typischer Knochenmarkbefund ist die erythroide Hypoplasie.
- ggf. mit Bildung von Riesen-Pronormoblasten (frühe erythroide Zellen) mit großen eosinophilen nukleären Einschlusskörperchen und zytoplasmatischer Vakuolisierung, in denen sich B19 aktiv repliziert (pathognomonisch für B19)

Histologische Diagnostik der Haut

- Die Histopathologie der Haut ist bei einer Parvovirus-B19-Infektion im Allgemeinen nicht sinnvoll.
- ggf. Nachweis eines lymphozytären dermalen Infiltrats mit Extravasation von Erythrozyten

Differenzialdiagnosen

- Erythema infectiosum:
  - virales Exanthem (v.a. enterovirale Infektion)
  - Scharlach
  - Röteln
  - Morbus Still
  - Erysipel im Gesicht
  - Kontaktdermatitis
  - Kawasaki-Krankheit
  - Roseola infantum
  - Masern
  - Arzneimittelexanthem
- Handschuh-Socken-Syndrom:
  - Meningokokkeninfektion
  - Erythema multiforme
  - Henoch-Schönlein-Purpura
- Influenza
- Mononukleose
- rheumatoide Arthritis und juvenile idiopathische Arthritis

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Im Allgemeinen ist bei immunkompetenten Patienten die Behandlung symptomatisch.
- Bei Vorliegen von Fieber, Kopfschmerzen oder Arthralgien können NSAIDs eingesetzt werden.
- Patienten in einer aplastischen Krise können Transfusionen von Erythrozyten benötigen.
- Mütter mit bestätigter Infektion in der Schwangerschaft sollten engmaschig überwacht werden.
- Immungeschwächte Patienten können sehr hohe Virustiter freisetzen, sodass für eine ausreichende Hygiene gesorgt werden muss. Eine spezifische antivirale Therapie ist nicht bekannt.
- Die Gabe von Immunglobulinen kann bei der Behandlung von Komplikationen durch eine Parvovirus-B19-Infektion wirksam sein.
  - mögliche Indikationen:
    - chronische Anämie

- Aplasie und aplastische Krise
- mögliche Komplikationen (u.a.):
  - allergische Reaktionen
  - durch Transfusionen übertragene Krankheiten
  - Verschlechterung der Nierenfunktion

Verlauf und Prognose

- Eine Infektion induziert eine Immunantwort, die einen lebenslangen Schutz vor Reinfektionen bietet.
- Das Erythema infectiosum und Handschuh-Socken-Syndrom verlaufen bei Gesunden in der Regel mild.
- Bei immungeschwächten Patienten kann es zu schwerwiegenden Komplikationen kommen.

Prävention

- Genesene Kinder sind nicht mehr ansteckend und können Gemeinschaftseinrichtungen besuchen.
- Kinder mit Erythema infectiosum sind mit Beginn des Ausschlags nicht mehr infektiös.
- Kinder mit Handschuh-Socken-Syndrom sind mit Beginn des Ausschlags infektiös.
- Patienten mit einer zugrunde liegenden hämolytischen Störung und aplastischer Krise scheiden hohe Virustiter aus und sind hoch ansteckend (Isolierung zur Verhinderung einer nosokomialen Ausbreitung, Handschuh-Kittel-Mundschutz-Maßnahmen, ggf. Betretungsverbote auf der Station, Einsatz von B19V-immunem Personal).

Literatur

Quellenangaben

- [1] Kostolansky S, Waymack JR. Erythema Infectiosum. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
- [2] Landry ML. Parvovirus B19. Microbiol Spectr 2016; 4: doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2–0008–2015
- [3] Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. Birth Defects Res 2017; 109: 311–323

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Macri A, Crane JS. Parvoviruses. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
- [2] Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. Clin Microbiol Rev 2017; 30: 43–113

Quelle:

Humberg A. Parvovirus-B19-Infektion. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/1ZSPZXU5